

# INTERAKSI OBAT DALAM PRAKTIK KLINIK SEHARI-HARI

dr. Heru Wijono, SpPD., FINASM  
Fakultas Kedokteran, Universitas Surabaya

---

Dalam pemberian terapi, selain didapatkan efek yang menguntungkan dengan perbaikan kondisi pasien, juga didapatkan sisi lain yang berpotensi menimbulkan efek negative, bahkan berbahaya. Hal ini, yang dikenal dengan Interaksi Obat (IO), adalah satu di antara empat penyebab efek negatif obat, selain overdosis obat, swa-terapi, dan kesalahan pemberian terapi. Secara mendasar, IO dapat menyebabkan beragam manifestasi mulai dari toksisitas sampai kegagalan terapi, yang sebenarnya bisa dicegah dengan meningkatkan kewaspadaan dalam tatalaksana terapi.

IO bukan hanya antara obat dengan obat, tapi juga dengan makanan, suplemen, terapi herbal, penyakit penyerta, jenis obat yang diberikan dan faktor lingkungan. Di sisi lain, IO tidak selalu merugikan, dapat juga memberikan efek positif, atau tidak berdampak. Sekitar 10 s.d. 20 persen IO berakibat fatal, dan memerlukan terapi rawat inap, terutama pada kelompok yang berisiko yaitu usia lanjut, wanita hamil, anak2

dan bayi, polifarmasi dan kegagalan fungsi organ termasuk dalam kelompok ini (Spiteri *et al.*, 2011; He, Thach and Zhou, 2014).

IO dari proses dan durasinya dapat dibagi menjadi 6 hal berikut ini.

1. Efek tidak bermakna atau tidak berbahaya
2. Jangka waktu pendek, hanya s.d. 24-48 jam
3. Jangka panjang, antara 48 s.d. 168 jam tanpa efek samping sisa yang berkepanjangan
4. Jangka panjang, antara 48 s.d. 168 jam dengan efek samping sisa yang berkepanjangan
5. Kegagalan terapi
6. Mengancam jiwa

Interaksi farmakokinetik terjadi bila satu jenis obat merubah kadar obat lain dan menimbulkan manifestasi klinis, terjadi dalam tahap bioavailabilitas, distribusi dan ekskresi. Interaksi farmakodinamik terjadi saat satu atau lebih obat dengan efek bersilangan atau adiksi diberikan bersamaan, sering terjadi di sistem syaraf pusat. Hasil akhir bisa efek adiksi, sinergistik atau antagonistic (Spiteri *et al.*, 2011; Fasinu, Bouic and Rosenkranz, 2012).

### **Mekanisme Interaksi Obat**

IO terjadi melalui 3 mekanisme, yakni sebagai berikut.

1. Inhibisi atau induksi langsung pada enzim yang memetabolisme
2. Inhibisi atau induksi tidak langsung pada transcription factor yang meregulasi enzim
3. Inhibisi atau induksi pada drug transporter

Polifarmasi yang kadang ditemukan pada praktik klinis juga berkontribusi pada timbulnya IO, sering didapatkan pada penderita usia lanjut dengan penyakit komornid, seperti hipertensi, diabetes dan penyakit kronis lain. Polifarmasi

juga menyebabkan efek samping obat melalui efek adiksi, sinergisme, duplikasi IO, penghentian terapi dan antagonism fisiologis, sebagai contoh pemeberian obat Non Steroid anti Inflammatory Drug (NSAID) bersamaan dengan steroid menunjukkan peningkatan 15 kali lipat timbulnya ulkus peptikum dibanding mereka yang mengonsumsi hanya satu jenis obat tersebut. Sehingga memerlukan kewaspadaan klinis dari klinisi saat menentukan terapi pada penderita (Fasinu, Bouic and Rosenkranz, 2012; Brantley *et al.*, 2014).

Risiko polifarmasi semakin bertambah dengan bertambahnya jumlah obat yang diberikan, insiden IO menjadi 40% pada pasien dengan lima jenis obat dibanding 80% pada pasien dengan tujuh jenis obat. Insiden IO bervariasi pada tiap negara, di Swiss tercatat 23% di Belanda 28% sedangkan di Rumania menjadi 48% pada pasien usia lanjut, jauh lebih besar dibanding 34 % pada kelompok usia lain. Secara keseluruhan rasion Interaksi Obat dengan obat berkisar antara 0,62 s.d. 1,05 di negara-negara Eropa.

Laporan dari *Dutch University Hospital* merinci efek samping IO pada obat-obat, meningkatkan risiko perdarahan (22%), hipotensi (15%), nefrotoksik (13%) dan gangguan elektrolit (11%) (Journal, 2012; Brantley *et al.*, 2014).

## **Interaksi Obat-Obat**

Beberapa contoh IO antara obat dengan obat yang sering didapatkan pada klinis, berpotensi terjadi saat pemberian dua atau lebih obat. Pemberian suplemen kalium dengan diuretic hemat kalium (spironolakton) berisiko meningkatkan kadar kalium yang berpotensi fatal. Sama seperti pemberian sulfonilurea bersamaan dengan antibiotika golongan sulfonamid yang meningkatkan risiko hipoglikemia.

Kedua hal itu terjadi akibat inhibisi enzim cyp 2C9 oleh sulfonilurea. Pemberian digoxin dan clarithromycin bersamaan meningkatkan risiko toksisitas digoxin karena inhibisi

31 digoxin efflux pump. Pemberian diuretic hemat kalium bersamaan dengan Angiotensin Converting Enzyme inhibitor (ACEI) meningkatkan risiko hiperkalemia akibat efek kedua obat yang sinergistik. Demikian juga pemberian ACEI dan diuretika thiazid meningkatkan potensi terjadinya hipokalemia, dan hipotensi. Serotonin syndrome bisa terjadi pada pemberian dextromethorphan dan chlorpheniramine melalui inhibisi enzim CYP2D6 (Fasinu, Bouic and Rosenkranz, 2012).

Quinidin, yang juga menghambat enzim CYP2D6 bersamaan dengan codein meningkatkan kadar codein dalam darah dan meningkatkan potensi toksisitasnya. Fenomena lain yang disebabkan oleh isoenzim CYP2D6 adalah pada pemberian fenobarbital bersamaan dengan warfarin, mengakibatkan metabolisme yang cepat dari warfarin sehingga efek warfarin berkurang, sering menimbulkan kegagalan terapi.

Lebih serius lagi efek fenobarbital bersamaan dengan lamotrigine yang meningkatkan insiden terjadinya leukemio dan trombositopenia akibat induksi enzim ini. Rifampisin mengakibatkan metabolisme cepat pada estrogen, midazolam, quinidine dan cyclosporin melalui mekanisme Rifampisin pada induksi isoenzim tersebut (June, 2016).

Proton pump inhibitor (PPI), saat digunakan bersamaan dengan metformin, menghambat ekskresi metformin, meningkatkan kemungkinan toksisitas obat, demikian juga pada pemberian lithium bersamaan dengan diuretic thiazid (Fasinu, Bouic and Rosenkranz, 2012).

Beberapa interaksi obat dengan obat tidak melalui enzim yang memetabolisme obat-obatan tersebut. Perubahan kadar pH asam lambung dapat secara bermakna merubah bioavailabilitas dari obat lain yang diberikan bersamaan. Banyak obat yang diberikan secara oral memerlukan kadar pH antara 2.5 sd 3.0 supaya dapat diabsorpsi secara optimal. Beberapa jenis obat seperti antacid, PPI, antikolinergik dan H<sub>2</sub> antagonis terganggu bila pH gaster dinaikkan. Demikian juga obat-obatan seperti ketoconazole, fluconazole, methotrexate, clopidogrel,

paroxetine, dan diazepam memerlukan media asam untuk absorbs optimal (Abubakar *et al.*, 2015).

Antasida juga diketahui berinteraksi dengan tetrasiklin, fluoroquinolone dan penisilin, menyebabkan penurunan absorpsi obat. Metoklopramid dan cisaprid menurunkan obat dengan pelepasan lambat dalam saluran cerna, sehingga mengurangi absorpsinya. Obat ini, juga mempercepat pengosongan lambung pada digoxin dan theophylline dan menyebabkan penurunan bioavailabilitasnya (Abubakar *et al.*, 2015).

### **Pencegahan Interaksi Obat-Obat**

Interaksi obat-obat sebagian dapat diprediksi dan dicegah dengan memahami mekanisme kerjanya, mengidentifikasi enzim yang bekerja pada obat tertentu, demikian juga dengan modulatnya. Diperlukan juga keterampilan klinis untuk memperkirakan apakah inhibisi atau induksi terjadi pada pemberian obat ini.

Interaksi obat dapat dicegah dengan mengurangi dosis dengan penyesuaian dosis dan memberikan waktu jeda antara pemberian obat, terutama pada penderita penyakit kronis atau dengan komorbid. Juga penderita usia lanjut dengan kelainan kardiovaskular atau gangguan saluran cerna (Krishna, 2012).

Efek interaksi obat-obat yang klasik adalah pemberian warfarin atau aspirin dengan clopidogrel yang berpotensi menyebabkan perdarahan. Sebaliknya pemberian clopidogrel dengan PPI berisiko menaikkan risiko reinfark karena PPI menghambat CYP2C19 dan CYP 3A4 yang mengubah clopidogrel menjadi obat aktif (Abubakar *et al.*, 2015).

### **Interaksi Obat-Herbal**

Sebelum kita mengenal pengobatan seperti saat ini, herbal sudah ada sekitar 100 tahun sebelumnya. Sebagian masyarakat percaya karena herbal berasal dari alam, maka sepenuhnya tidak berisiko dan tanpa efek samping. Walau sebenarnya

terapi herbal dapat bereaksi antara herbal dengan herbal dan herbal dengan obat.

Hasil riset menunjukkan 50% penderita kanker menggunakan obat herbal, dengan risiko lebih besar karena indeks terapi yang kecil. Sebanyak 72% pasien tidak memberitahukan ke dokter yang merawat kalau mereka menggunakan obat herbal. Di lain pihak 15% dokter tidak menanyakan pasiennya mengenai pemakaian obat herbal, bahkan di negara seperti Amerika Serikat, 40% pasien menggunakan obat herbal, sehingga di Amerika Serikat saja tercatat 8.000 s.d. 16.000 kejadian efek samping obat per tahun. Interaksi obat herbal menjadi penting (Abubakar *et al.*, 2015).

Sebagai contoh, jahe yang dikenal sebagai antikoagulan, kandungan aktifnya yaitu parthenolid menghambat agregasi *platelet* melalui inhibisi pelepasan serotonin, sehingga obat yang bekerja melalui jalur ini akan berinteraksi dengan jahe. Demikian juga bawang putih (*Allium Sativum*) umum digunakan sebagai *antiplatelet* dan terapi hiperlipidemia bekerja melalui induksi CYP 3A4, CYP 2C( dan CYP 2C19 dan menghambat transporter P-glycoprotein. Pemberian obat antiplatelet dan warfarin berisiko terjadinya perdarahan (Abubakar *et al.*, 2015).

## Referensi

- Abubakar, A. R. *et al.* (2015) 'Drug interaction and its implication in clinical practice and personalized medicine', 5(5), pp. 343–349. doi: 10.5455/njppp.2015.5.2005201557.
- Brantley, S. J. *et al.* (2014) 'Perspective Herb – Drug Interactions : Challenges and Opportunities for Improved Predictions', (March), pp. 301–317.
- Fasinu, P. S., Bouic, P. J. and Rosenkranz, B. (2012) 'An overview of the evidence and mechanisms of herb – drug interactions', 3(April), pp. 1–19. doi: 10.3389/fphar.2012.00069.
- He, Z., Thach, C. and Zhou, S. (2014) 'Clinical Herb-Drug Interactions as a Safety Concern in Pharmacotherapy', 1, pp. 1–3.
- Journal, M. P. (2012) 'Herbal drugs and drug interactions', pp. 9–22. doi: 10.12991/201216415.
- June, M.- (2016) 'Possibility of potential herbal-drug interactions in elderly population', 5(3), pp. 128–130.
- Krishna, T. S. R. I. (no date) 'HERB-DRUG INTERACTIONS'.
- Spiteri, S. *et al.* (2011) 'Herbal medicines : adverse effects and drug-herb interactions', pp. 38–42.



# INTERAKSI OBAT, OBAT – HERBAL, FARMAKOGENETIK DAN APLIKASI KLINISNYA



Editor:  
Rachmad P. Armanto, dr., Sp. OG  
Jefman Efendi Marzuki, dr.

# Interaksi Obat, Obat – Herbal, Farmakogenetik dan Aplikasi Klinisnya

Editor:

Rachmad P. Armanto, dr., Sp. OG

Jefman Efendi Marzuki., dr.



# Interaksi Obat, Obat – Herbal, Farmakogenetik dan Aplikasi Klinisnya

**Editor:**

Rachmad P. Armanto, dr., Sp. OG  
Jefman Efendi Marzuki., dr.

**Copy Editor:**

Thomas Iswahyudi

**Desain sampul dan Tata Letak:**

Indah S. Rahayu

**ISBN:** 978-623-6539-88-0

**Penerbit (Anggota IKAPI & APPTI)**

Direktorat Penerbitan dan Publikasi Ilmiah  
Universitas Surabaya  
Jl. Raya Kalirungkut  
Surabaya 60293  
Telp. (62-31) 298-1344  
E-mail: [ppi@unit.ubaya.ac.id](mailto:ppi@unit.ubaya.ac.id)  
Web: [ppi.ubaya.ac.id](http://ppi.ubaya.ac.id)

Hak cipta dilindungi Undang-undang.  
Dilarang memperbanyak karya tulis ini  
dalam bentuk dan dengan cara  
apapun tanpa izin tertulis dari penerbit.

*Disclaimer:*

Buku ini bukan panduan utama tentang interaksi obat. Buku ini hanya memberikan gambaran tentang apa dan bagaimana yang proses interaksi obat, obat – herbal, farmakogenetik dan aplikasi klinisnya.

Buku ini telah disusun dengan ketelitian, namun bila terjadi kesalahan, itu bukan merupakan unsur kesengajaan dan nantinya akan dilakukan perbaikan.

## **Ucapan Terima Kasih**

Terima kasih kepada Dr. Oeke Yunita, M.Si., Apt., dr. Risma Ikawaty, PhD, dr. Jefman Efendi Marzuki H.Y., dr. Heru Wijono, Sp.PD, FINASIM yang berkenan bekerja sama dan berkontribusi dalam menyusun buku ini.

# KATA PENGANTAR

Puji syukur alhamdulillah penulis panjatkan kehadiran Allah Ta'ala atas terselesaikannya buku dari hasil *Problem Based Webinar Inter Professional Collaboration* tentang apa dan bagaimana interaksi obat, obat – herbal, farmakogenetik, dan aplikasi klinisnya.

Buku ini dapat digunakan untuk pegangan oleh mahasiswa dan praktisi medis untuk mempelajari interaksi obat, interaksi obat dengan herbal, serta faktor genetik yang mendasari terjadinya interaksi tersebut. Interaksi ini bila diabaikan dapat menurunkan efektivitas kerja dari salah satu obat yang diminum, sehingga tujuan terapi tidak tercapai. Untuk menghindari kerugian berupa tidak tercapainya tujuan terapi, maka kita harus perhatikan aspek ini, dan bagaimana memberikan saran cara meminum obatnya agar efek negatif dari interaksi itu tidak terjadi.

Tulisan ini masih jauh dari sempurna, sehingga kritik dan saran kami harapkan untuk perbaikan lebih lanjut dari buku ini.

Surabaya, 10 Agustus 2020

# DAFTAR ISI

Disclaimer . . . . .	ii
Ucapan Terima Kasih. . . . .	iii
Kata Pengantar . . . . .	iv
Daftar Isi . . . . .	v
Metabolisme Xenobiotik: Dasar Pemahaman Interaksi Obat . . . . .	1
Interaksi Obat . . . . .	24
Farmakogenetika dan Metabolisme Obat . . . . .	31
Biokimia Herbal dan Teknologinya . . . . .	38
Interaksi Obat – Herbal . . . . .	50
Interaksi Obat dalam Praktik Klinik Sehari-hari. . . . .	68
Farmakokinetik Obat dan Herbal dalam Kehamilan . . . . .	75
Perubahan Farmakokinetik pada Pasien Kritis . . . . .	88
Problematika Seputar Herbal . . . . .	93

Penerbit (Anggota IKAPI dan APPTI)  
Direktorat Penerbitan & Publikasi Ilmiah  
Universitas Surabaya  
Jl. Raya Kalirungkut Surabaya 60293  
Telp. (62-31) 298-1344  
E-mail: [ppi@unit.ubaya.ac.id](mailto:ppi@unit.ubaya.ac.id)  
Web: [ppi.ubaya.ac.id](http://ppi.ubaya.ac.id)

